

비강형 CD56+ NK/T 세포 림프종에서 기원한 신경림프종증 1예

순천향대학교 의과대학 신경과학교실, 임상병리학교실*, 연세대학교 의과대학 신경과학교실†

장영희 황승열 노학재 안무영 진소영* 선우일남†

A Case of Neurolymphomatosis Originated from Nasal Type CD56+ NK/T Cell Lymphoma

Young-Hee Chang, M.D., Seung-Yeull Hwang, M.D., Hakjae Roh, M.D., Moo-Young Ahn, M.D., So-Young Jin, M.D.*, Il-Nam Sunwoo, M.D.†

Departments of Neurology, Pathology*, SoonChunHyang University College of Medicine, Seoul; Department of Neurology†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

10~25% of all cases of lymphoma involves the nervous system. Neurolymphomatosis, one of the complications of lymphoma, is rare clinical disorder with signs of peripheral neuropathy. It is also a rare cause of painful neuropathy and usually presents with sensorimotor polyneuropathy in nerve conduction studies. We report a case of neurolymphomatosis that had originated from a nasal type NK/T cell lymphoma with clinical and electrophysiological evidences of peripheral neuropathy, confirmed by histopathologic evidences of lymphomatous infiltration.

J Korean Neurol Assoc 22(5):532~534, 2004

Key Words: Neurolymphomatosis, NK/T cell lymphoma, Neuropathy

전체 림프종 중 신경계 침범은 10-25% 정도이고,¹ 중추신경계 내에 발생하는 일차성 림프종은 부검 소견상 전체 림프종의 1% 미만에서 발견된다.⁵ 반면 전체 림프종 중 말초신경병증을 동반하는 경우는 0.1-2% 정도이고, 악성 림프종에 의한 말초신경계를 침범은 5-8% 정도로 알려져 있다.¹ 이들 중 신경림프종증(neurolymphomatosis)은 더욱 적어 림프종 세포가 말초신경에 직접 침범한 경우로서 생검이나 부검에 의한 조직병리 소견상 신경에 림프구의 침윤이 확인되어야 한다.⁶ 그러나 국내에서는 조직검사로 증명된 신경림프종증에 대한 보고는 아직 없다. 이에 저자들은 통증성 다발신경병증을 보인 환자에서 비복신경 생검상 비정형 림프구의 침범을 관찰하였고, 비강에서 기원한 NK/T 세포 림프종을 역으로 규명함으로써, 신경림프종증으로 확인된 1예를 경

험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

59세 남자가 내원 한 달 전부터 시작된 양 상지 원위부의 위약과 통증으로 내원하였다. 이 증상은 상악 부비동염으로 동네 한방 의원에서 침술 치료 받은 후부터 서서히 시작되었다고 하고 손의 말단부에서 시작하여 점점 근위부로 진행하였으며, 위약에 비해 통증이 더욱 심한 양상이었다. 상기도 감염이나 설사 등 특기할 만한 과거력, 약물 복용력 및 가족력은 없었다. 직업력은 미장공으로 35년 동안 일해 왔으며 흡연력은 40 pack-year였고 금주한 지 15년이 되었다.

활력징후와 신경학적검사상 고위피질기능, 뇌신경 및 소뇌기능은 정상이었다. 운동 및 감각기능검사상 양측 상지의 원위부 근력이 grade IV+로 저하되어 있었고 양측 척골신경 분포부에 통각 및 촉각이 70%로 저하되어 있었으며 양측 수근 및 족부반사가 감소되어 있었다. 침술을 받은 과거력을 토대로 감염에 의한 말초신경병증 의심 하에 혈액검사 및 신경전도검사를 하였다. 일반

Received March 25, 2004 Accepted April 29, 2004

* Address for correspondence Hakjae Roh, M.D.

Department of Neurology, Soon Chun Hyang University college of Medicine

657 Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul, 140-743, Korea

Tel : +82-2-709-9483 Fax : +82-2-709-9226

E-mail : newroh@hosp.sch.ac.kr

혈액검사, 일반생화학검사, 혈액응고검사, 매독검사는 모두 정상 범위였고 신경전도검사상 대부분의 운동 및 감각 신경에서 말단 잠복기의 연장과 진도 차단, 시간적 분산 및 진도 속도의 저하 등 분절성 탈수초성 다발신경병증(segmental demyelinating polyneuropathy)을 시사하는 소견이 관찰되었고, 근전도검사에서는 양측 상하지 원위부 근육에서 탈신경 전위(denervation potential)가 관찰되었다. 이후 이 신경병증의 원인 규명을 위해 추가로 실시한 갑상선기능검사, 류마티스양 인자를 포함한 혈관염검사(vasculitis laboratory), 종양표지자검사, 말초혈액도말검사, 혈청 단백전기영동검사 및 단백면역전기영동검사 등 모든 혈액 검사는 정상이었고 뇌척수액 검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이상과 같이 신경병증의 원인을 규명하지 못하였고 여러 대증 치료와 동시에 경험적으로 스테로이드 충격요법(steroid pulse therapy) 및 정맥 면역글로불린을 투여하였으나 반응 없이 환자의 통증 및 근위약은 심해져 갔다.

환자는 호전되지 않은 채 퇴원을 하였고 타 병원을 방문하였다. 타 병원에서의 신체검사상 우측 유두에 과각질화(hyperkeratosis)와 복부 피부에 다발성 홍반 및 손목 부위에 미만성 종창이 관찰되었다. 신경학적검사에서는 상하지 원위부에 근위축이 관찰되었고 재검한 신경전도검사에서도 일부 신경에서 활성전위가 관찰되지 않는 등 처음에 비해 더 심해진 양상이었다. 비복신경 생검을 하였다. H-E 염색상 신경섬유의 변성과 신경섬유 사이 및 정맥 주변부에 다형성의 비정형 림프계 세포의 침윤이 관찰되었고(Fig. 1) 말초신경 갈래검사(teased fiber preparation)에서는 급성 축삭 변성을 동반한 탈수초성 신경병증에 합당한 소견을 보였다. 염증성 신경병증(inflammatory neuropathy)을 의심하였고 대증 치료에 약간의 호전을 보여 퇴원하였다.

퇴원 3주 후 환자는 급성 상부위장관 출혈로 재입원하였다. 응급 위내시경상 위체부의 대만부(greater curvature)에 큰 궤양성 병변이 관찰되었다 이 궤양의 기저부에서 채취한 위점막 생검 조직의 H-E 염색상 위소와(gastric foveolae) 사이의 고유층 내로 큰 비정형 림프계 세포(large atypical lymphoid cells)의 침윤이 관찰되어 림프종이 의심되었다(Fig. 2) 이 종양세포들은 면역조직화학염색 소견상 cytokeratin과 carcinoembryonic

antigen 등 상피 표지자(epithelial marker)에 음성 반응을 보였고 T세포 표지자인 CD10과 NK 세포 표지자인 CD56에 양성 반응을 보였으며 B세포 표지자인 CD20에 대해서는 소수의 주변 정상 소림프구만이 양성으로 염색되어 NK/T세포 기원의 대세포 악

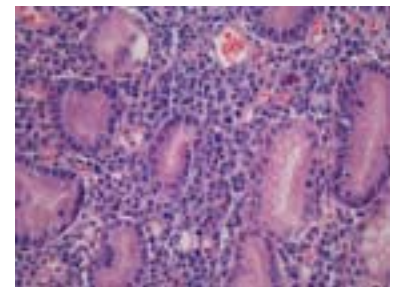


Figure 2. Microphotography of gastric biopsy. This shows infiltration of large atypical lymphoid cells as shown in sural nerve, in the lamina propria between gastric foveolae (H-E stain, × 400).

성 림프종(large cell malignant lymphoma)에 해당하였다(Fig. 3). 복부 CT에서 간-비장 종대 및 다발성 림프절 종대가 관찰되었고 부비동 CT에서도 좌측 하비도(inferior nasal meatus)에 약하게 조영이 증강되는 종괴가 관찰되었다. 이 비강점막에서 채취한 조직에서도 위점막과 유사한 조직 소견을 관찰할 수가 있었다. 따라서 비형 NK/T세포 림프종(nasal type NK/T cell lymphoma) stage IV-B로 확진하였다. 이 환자의 신경학적검사, 신경전도검사 및 신경조직검사를 재검토하였다. 비복신경의 조직검사에서 관찰되었던 비정형 림프계 세포의 기원이 비강 원발성 NK/T 세포 림프종이라고 결론지었고 신경림프종증으로 최종 확진하였다.

이후 환자는 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)의 항암화학요법을 시행하였으나 비강형 CD56+ NK/T세포 림프종 확진 후 한 달 반 만에 사망하였다.

고 찰

림프종의 신경계 침범은 10-25% 정도이고 뇌척수염, 소뇌퇴행, 다발근염, 말초신경병증 및 기회감염(opportunistic infection) 등이 알려져 있다.¹ 림프종의 한 합병증으로서의 말초신경병증은 매우 드물고 각 보고자마다 차이는 있으나 대략 0.1-2% 정도이다.¹ B세포 림프종과

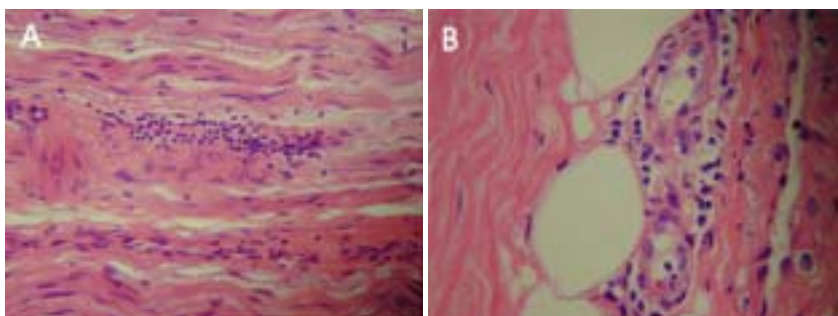


Figure 1. Microphotography of sural nerve biopsy. These show degenerated nerve fibers and infiltration of large atypical lymphoid cells in interfibillar (A, H-E stain ×200) and perivenular (B, H-E stain × 400) spaces.

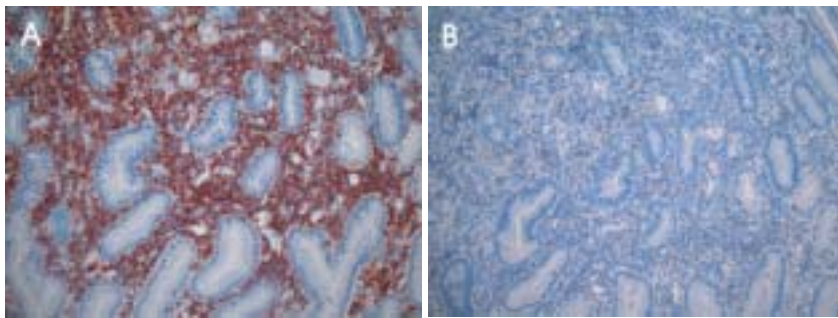


Figure 3. Immunohistochemistry of gastric biopsy. These show diffuse positive staining for pan T cell marker (A, CD10 ×200) and NK cell marker (B, CD56 × 200) in proliferating large lymphoid cells.

연관된 말초신경병증은 대개 빠르게 진행되는 반면,² T 세포 림프종과 연관된 경우는 대개 만성화하거나 재발성의 형태를 취한다.³ 이러한 림프종에 의한 비압박성 말초신경병의 병인은 여러 가지가 있다. 림프종 세포가 말초신경에 직접 침범한 신경림프종증(neurolymphomatosis), 항체매개성 신경 손상(antibody-mediated nerve damage)인 길랑-바레증후군 또는 만성염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 한냉글로불린(cryoglobulin)에 의해 초래된 신경혈관(vasa nervorum)의 변화로 인한 혈관염(vasculitis) 등이 있다.¹ 신경림프종증에서 림프종 세포는 주로 신경내막(endoneurium)과 신경외막하(subepineurium) 부위에 침윤하고 이로 인해 신경허혈이 발생하고 이어 축삭 변성이 일어나 신경병증이 나타나는 것으로 알려져 있다.⁴ 여러 문헌에 보고된 신경림프종증 52예를 종합하여 분석한 한 보고⁴에 의하면 임상적 그리고 검사상 특징은 다음과 같다. 남녀의 비율은 거의 비슷하고, 발병 연령은 75%가 50대 이후이며 과반수 이상에서 진단 전 림프종의 과거력은 없었다. 신경병증의 임상적 양상으로 다발신경병증의 분포가 제일 많았고 뇌신경병증, 다발성 단일신경병증, 상완신경총 신경병증의 순이었다. 신경전도검사상 축삭형 감각운동신경병증이 제일 많았고 뇌척수액검사 소견은 대개 염증세포가 증가되었고 단백치 또한 증가되는 경우가 2/3 이상이며 세포학(cytology)에서 음성으로 나오는 경우가 양성에 비해 많았다. 면역표현형(immunophenotype)은 B세포형의 경우가 T세포형보다 약간 많았다.

NK/T세포 림프종은 림프절 이외의 부위를 침범하는 림프종 중 가장 흔한 유형으로서, 중추신경계나 근육, 피부 그리고 비인두 같은 곳에 호발하는 침습적인 림프종이다. 대개 비강을 잘 침범하여 코막힘, 비출혈 등이 초기 증상이고 더 나아가 안면 중앙부를 파괴하나 골수침범은 드문 것이 특징이다. 원인은 아직 잘 알려져 있지 않으나 아시아인에게서는 Epstein-Barr virus 감염과 밀접한 연관이 있다. 이는 대개 공격적인 항암화학요법에 불구하고 빠른 진행을 보이며 비강 이외의 부위를 침범하였을 때 그 예후는 좋지 않다.⁷ 면역표현형은 진성 NK 세포형(CD3, TCR-, CD56+)에서 NK유사형(CD3+, [surface and cytoplasmic CD57+ and CD56+])까

지 다양하다. 또한 이 림프종은 말초혈액을 잘 침범하며 형태학적으로 유사한 모양을 보인다.

본 증례는 위점막과 비강점막 조직에서 T세포 표지자인 CD10과 NK세포 표지자인 CD56에 양성 반응을 보였고 B세포 표지자인 CD20에 대해서는 소수만이 양성으로 염색되어 NK/T세포 기원의 대세포 악성 림프종에 해당하였다. 또한 비복신경 조직검사에서 관찰되었던 비정형 림프계 세포의 기원이 림프종이라고 결론지었고 신경림프종증으로 최종 확진할 수 있었다.

REFERENCES

1. McLeod JG. Peripheral neuropathy associated with lymphoma, leukemias and polycythemia vera. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993;1591-1598.
2. Quinones-Hinojosa A, Friedlander RM, Boyer PJ, Batchelor TT, Chiocca EA. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2000;92:165-169.
3. Wada W, Kurita K, Tajima K, Kawanami T, Kato T. A case of inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with T-cell lymphoma. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:62-66.
4. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, Inghirami G, Hays AP, Knowles DM, et al. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology* 1992;42:1136-1141.
5. Vallat JM, De Marscarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies-13 cases. *Brain* 1995;118:1233-1245.
6. Odabasi Z, Parrott JH, Reddy VVB, Oh SJ. Neurolymphomatosis associated with muscle and cerebral involvement caused by natural killer cell lymphoma: case report and review of literature. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:197-203.
7. Sun T, Brody J, Susin M, Morino J, Teichberg S, Koduru P, et al. Aggressive natural killer cell lymphoma/leukemia. A recently recognized clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1289-1299.